



Système rénine-angiotensine et cancers urologiques / Renin-angiotensin system and urological cancers.

Grégory Verhoest, Thibault Dolley-Hitze, Florence Jouan, Karim Bensalah, Yannick Arlot-Bonnemains, Frederic Dugay, Marc-Antoine Belaud-Rotureau, Nathalie Rioux-Leclercq, Cécile Vigneau

► To cite this version:

Grégory Verhoest, Thibault Dolley-Hitze, Florence Jouan, Karim Bensalah, Yannick Arlot-Bonnemains, et al.. Système rénine-angiotensine et cancers urologiques / Renin-angiotensin system and urological cancers.. Progrès en Urologie, 2014, 24 (2), pp.73-79. 10.1016/j.purol.2013.09.010 . hal-00916453

HAL Id: hal-00916453

<https://hal.science/hal-00916453>

Submitted on 10 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Système rénine-angiotensine et cancers urologiques

Renin-angiotensin system and urological cancers

Grégory Verhoest^{1, 2}, Thibault Dolley-Hitze^{2, 3}, Florence Jouan², Karim Bensalah¹, Yannick Arlot-Bonnemains², Frédéric Dugay^{2, 4}, Marc-Antoine Belaud-Rotureau^{2, 4}, Nathalie Rioux-Leclercq^{2, 5}, Cécile Vigneau^{2, 3}

¹ Service d'Urologie, CHU RENNES, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes

² CNRS UMR6290/Biosit, Faculté de Médecine Université Rennes 1, 2 avenue du professeur Léon Bernard, CS34317, 35043 Rennes Cedex

³ Service de Néphrologie, CHU RENNES, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes

⁴ Service de Cytogénétique, CHU RENNES, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes

⁵ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU RENNES, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes

Correspondant :

Dr Grégory VERHOEST

Service d'Urologie, CHU RENNES, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes
téléphone : 02 99 28 42 70, Fax : 02 99 28 41 13

gregory.verhoest@chu-rennes.fr

Mots clés: VEGF, angiogenesis, AT1R, antagonists of angiotensin-II receptors, inhibitors of angiotensinogen converting enzyme

Nombre de mots : 2438 mots

Abstract

Introduction : Une grande controverse anime la littérature concernant le rôle potentiel du système rénine-angiotensine (SRA) dans la tumorigénèse. L'objectif de cette revue est donc de déterminer l'implication de cette voie en cancérologie, puis plus spécifiquement dans les cancers urologiques.

Matériel et Méthode : Une revue systématique de la littérature sur la base de recherche Pubmed a été effectuée en utilisant les mots clés suivants, seuls ou en combinaison : cancer, renin, angiotensin, VEGF, AT1R, antagonists of angiotensin-2 receptors, inhibitors of angiotensinogen converting.

Résultats : De nombreux cancers (sein, estomac, vessie, astrocytome, glioblastome, ovaire, utérus, pancréas, rein, prostate, surrénale) expriment une forte concentration d'AT1-R dans les tissus tumoraux. L'Ang-II est alors capable d'induire l'expression du VEGF-A et ainsi favoriser la néoangiogénèse, mais aussi d'activer différentes voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et d'inhiber l'apoptose. Plusieurs modèles animaux de xénogreffe ont démontré une efficacité anti-tumorale des bloqueurs du SRA, seuls ou en association aux thérapies, réduisant l'angiogénèse et la croissance tumorale. Des données cliniques issues de séries rétrospectives ont également mis en évidence une augmentation des taux de survie sans progression ou des taux de réponse chez des patients traités par des bloqueurs du SRA.

Conclusion : De nombreuses données semblent démontrer l'implication de la voie rénine-angiotensine dans la carcinogénèse, ainsi qu'un effet anti-tumoral des bloqueurs du SRA, en complément des traitements anti-cancéreux. Des études cliniques sont à présent nécessaires pour confirmer ces données expérimentales.

Introduction: A controversy animates the literature on the potential role of the rennin-angiotensin system (RAS) in tumorigenesis. The objective of this review was to determine the involvement of this pathway in cancer, and more specifically in urological cancers.

Material and Method: We made a systematic review of articles referenced in Pubmed, using the following keywords alone or combined: cancer, renin, angiotensin, VEGF, AT1R, antagonists of angiotensin-2 receptors, inhibitors of angiotensinogen converting.

Results: Many types of cancers overexpress AT1-R in their tumoral tissues (breast, stomach, bladder, astrocytoma, glioblastoma, ovary, uterus, pancreas, kidney, prostate, adrenal gland). Ang-II can induce VEGF-A expression and promote neoangiogenesis, but also can trigger different molecular pathways involved in cell proliferation or inhibit apoptosis. Several xenograft murin models demonstrated anti-tumoral efficacy of RAS blockers, alone or using combined therapies, targeting angiogenesis and slowing down tumor growth. Retrospective studies in patients have also revealed a better progression-free survival and a better response to therapies in those treated with RAS blockers.

Conclusion: Many data seem to demonstrate the involvement of the RAS in carcinogenesis, as well as anti-tumoral effect of RAS blockers in addition to anti-cancer treatments. Clinical data are now expected to confirm these experimental findings.

Introduction

Depuis de nombreuses années, les traitements visant à bloquer le système rénine-angiotensine (SRA) sont largement utilisés dans les maladies cardio-vasculaires et néphrologiques, et plus particulièrement dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Son rôle protecteur sur le système cardio-vasculaire et ses effets secondaires chez la femme enceinte ou les insuffisants rénaux ont été largement analysés dans les études pré-cliniques mais aucune donnée n'existe concernant le risque oncologique de ces médicaments. Récemment, une controverse est apparue dans la littérature sur ce point au vu de plusieurs méta-analyses (1). Si l'une en fait un facteur de risque d'augmentation de l'incidence des cancers, mais sans en modifier la survie spécifique (2), 2 autres sont venues par la suite contredire ces conclusions (3, 4). Néanmoins, de nombreux biais méthodologiques existaient dans ces différentes études dont ni l'objectif principal ni même les objectifs secondaires n'étaient d'évaluer le risque tumoral. La durée de suivi était de plus trop courte et les facteurs de risque usuels de survenue de cancers tel que le tabagisme n'étaient pas pris en compte (5). Pour autant, plusieurs études de registres apportent des conclusions différentes, retrouvant même un rôle protecteur des bloqueurs du SRA (6, 7). Malgré les biais inhérents aux études rétrospectives, ce caractère protecteur a également été retrouvé chez des patients traités pour différents types de cancers comme le poumon, le sein ou le cancer du rein (8-10), améliorant la réponse aux traitements, la survie, tout en réduisant le risque de récurrence. Ces travaux cliniques sont à mettre en regard de nombreux travaux scientifiques ayant porté sur des modèles cellulaires ou animaux. Ces derniers viennent renforcer l'hypothèse d'un rôle du SRA dans la carcinogénèse et surtout d'une action anti-tumorale des bloqueurs du SRA.

Du fait du rôle prépondérant de l'angiotensine-2 (Ang-II) dans l'embryogénèse de l'appareil urinaire et de l'expression intense de ses récepteurs dans le tissu rénal

adulte, il est licite de se poser la question d'un lien spécifique entre SRA et cancers urologiques. La tumorigénèse est en effet un phénomène complexe faisant intervenir de nombreuses voies de signalisation, interagissant les unes avec les autres (11, 12). Dans cette revue de la littérature, l'effet anti-tumoral du SRA via l'Ang-II sera donc exposé ainsi que son implication dans les cancers urologiques.

Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature sur la base de recherche Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) a été effectuée en utilisant les mots clés suivants appartenant à l'arborescence Mesh, seuls ou en combinaison : *cancer, renin, angiotensin, VEGF, AT1R, antagonists of angiotensin-II receptors, inhibitors of angiotensinogen converting enzyme*. Tous les articles en langue anglaise et française ont été étudiés, sans sélection par rapport à l'impact factor de la revue, et sans limite d'accès par nos institutions (Université Rennes 1, CNRS). Les études expérimentales sur des modèles cellulaires comme animaux, ainsi que les études cliniques rétrospectives dans différents types de cancer, les méta-analyses ou revues de la littérature en anglais et en français ayant trait au SRA ont été sélectionnées.

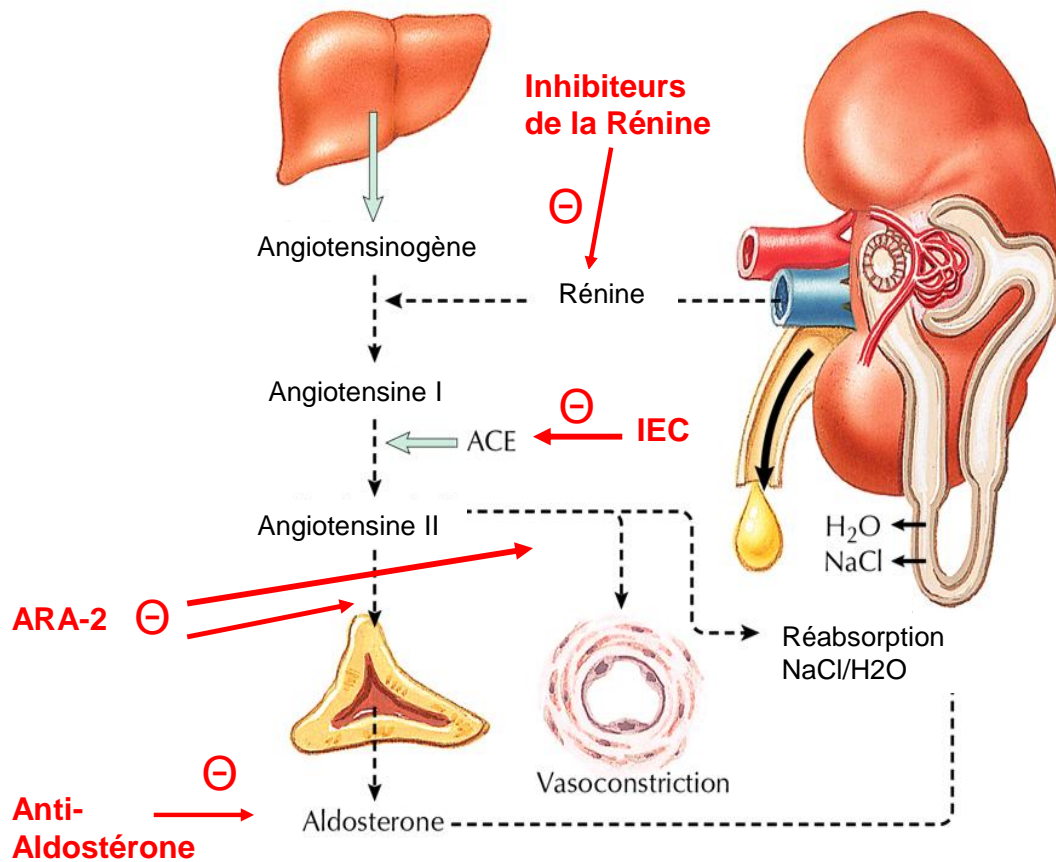
Le système rénine-angiotensine

a- Principaux rôles du SRA.

Le SRA consiste en une cascade d'interactions biochimiques aboutissant à la production d'Ang-II, effecteur majeur de cette cascade hormonale. C'est l'un des principaux complexes de régulation de la pression artérielle ainsi que de l'équilibre hydrosodé de l'organisme, principalement par ses effets rénaux. Il participe aussi à la régulation de la vasomotricité et au remodelage tissulaire dans le système cardiovasculaire(13). Les différents composants du SRA jouent un rôle important dans l'embryogénèse et le développement des organes, notamment des reins (14). A l'âge adulte, de nombreux tissus expriment tout ou partie des composants du SRA, au premier rang desquels les reins mais aussi le foie, le pancréas, le cœur, les poumons et le cerveau(13).

Produite par le foie, l'angiotensinogène est transformé sous l'effet de la rénine en angiotensine-1. L'enzyme de conversion vient alors rapidement transformer l'angiotensine-1 en Ang-II, qui peut alors agir sur ses cellules cibles par l'intermédiaire principalement de 2 types de récepteur : le récepteur de type 1 (AT1-R), et le récepteur de type 2 (AT2-R) de l'angiotensine (Figure 1). C'est lors de ces étapes de transformations enzymatiques que viennent agir les différents thérapeutiques inhibitrices du SRA : inhibiteurs de la rénine, de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'Ang-II (ARA-2).

Figure 1: Système rénine-angiotensine et classes thérapeutiques bloquant la cascade enzymatique.



b- AT1-R et AT2-R : les récepteurs de l'Ang-II.

Ces 2 récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à 7 segments transmembranaires. Après fixation de l'Ang-II, ils s'homodimérisent pour exercer leurs actions physiologiques : libération de l'aldostérone, vasoconstriction et régulation de l'équilibre hydrosodé(15) (Figure 1).

Dans le même temps, AT1-R est phosphorylé, internalisé puis dégradé, pouvant ainsi activer plusieurs voies de signalisation liées aux tyrosines kinases : Erk, MAPK et jun-K et ainsi induire les remodelages rénaux et cardio-vasculaires(16).

Enfin, AT1-R semble pouvoir transactiver certains récepteurs de croissance comme l'EGF-R, comme décrit dans l'hypertrophie cardiaque(17).

AT2-R utilise pour sa part des voies de signalisation différentes en faisant intervenir les phosphatases, la GMP cyclique et la PhosphoLipase-A2. Il diminue alors la pression artérielle par augmentation de la synthèse d'oxyde nitrique et augmentation de la natriurèse, mais diminue également la prolifération cellulaire tout en augmentant l'apoptose et la différenciation cellulaire (1, 18).

Dans de nombreux types de cancers (sein, estomac, vessie, astrocytome, glioblastome, ovaire, utérus, spino-cellulaire, pancréas, rein, prostate, surrénale) une forte concentration d'AT1-R a pu être retrouvée dans les tissus tumoraux, démontrant ainsi un lien entre agressivité tumorale (tumeurs de stade et de grade élevés) et niveau d'expression de ce récepteur (1). La surexpression d'AT2-R n'est observée que dans certaines tumeurs agressives telles que le glioblastome (19), le carcinome rénal à cellules claires(20) ou les cancers gastriques (21).

Rôle des récepteurs de l'Ang-II dans la carcinogénèse

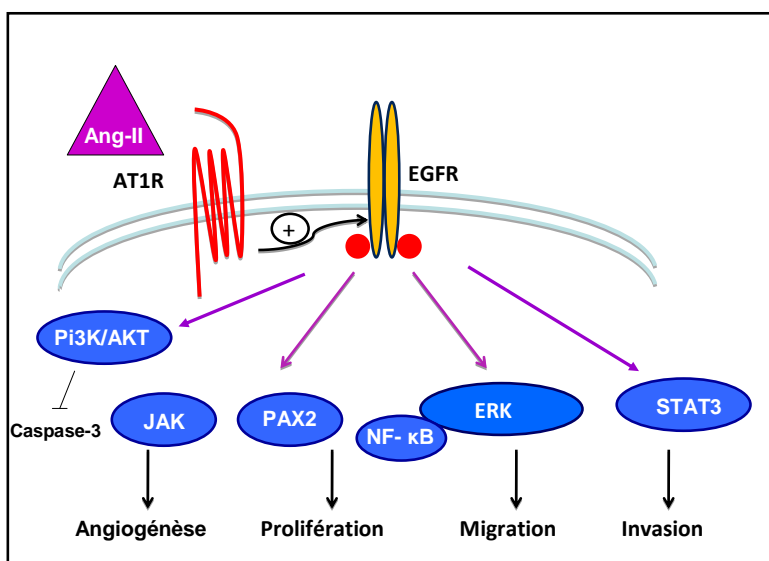
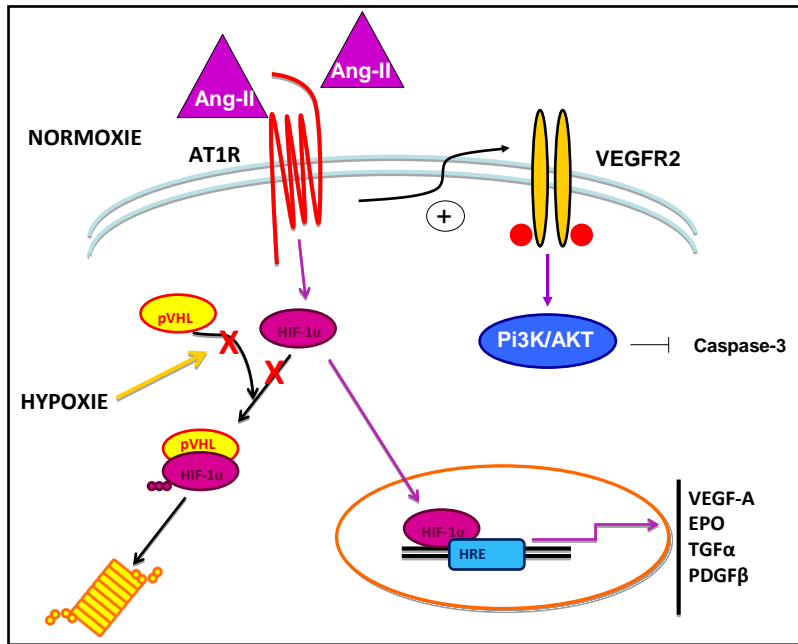
De nombreux modèles cellulaires ou animaux ont apporté la preuve de l'implication de l'Ang-II dans les mécanismes de progression tumorale. Ce rôle est essentiellement médié par l'activation d'AT1-R.

a- Mécanismes d'action (Figure 2)

Essentiel à la néovascularisation au sein de la tumeur et à la croissance tumorale, l'Ang-II est capable d'induire l'expression du VEGF-A et ainsi favoriser la néoangiogénèse au sein de nombreuses tumeurs (22, 23). L'Ang-II est également impliquée dans la prolifération cellulaire via l'activation de plusieurs cascades moléculaires : la voie PI3-kinase/Akt(24), NF- κ B (Nuclear Factor- κ B)(25), PAX2 (Paired Homeobox 2), STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) et JAK (Jun Activating Kinase) (26). Il a également été démontré une implication de la voie de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) dans différents modèles cellulaires endothéliaux, après transactivation du récepteur par AT1-R et Erk1/2 (Extracellular signal-Regulated Kinases) (27-29). Enfin, l'Ang-II est capable d'inhiber certaines voies de l'apoptose via AT1-R (24), notamment en augmentant la survivine et en supprimant l'activité de la caspase-3 via l'activation de la voie PI3-kinase/Akt (30).

Figure 2 : Rôle de l'Ang-II sur les différentes voies de signalisation liées à la prolifération et la migration cellulaire, ainsi que les voies de l'angiogénèse.

- (a) la stimulation d'AT1R participe à la production de HIF-1 α , et augmente l'expression du VEGFR2 par transduction du signal
- (b) AT1R transactive EGFR, induisant une stimulation des voies de la prolifération et de la migration cellulaire (ERK, Pi3K-AKT, STAT3, JAK, PAX2), de l'angiogénèse (ERK, Pi3K-AKT) et de l'inflammation (ERK, NF- κ B), tout en réduisant l'apoptose (caspase-3).



b- Modèles thérapeutiques expérimentaux

Ces constatations scientifiques dans différents types de cancers ont tout naturellement amené à vouloir tester les bloqueurs du SRA à visée anti-tumorale. Le blocage de la fixation de l'Ang-II à AT1-R par un antagoniste des récepteurs de type 1 à l'Ang-II (ARA-2) a ainsi été utilisé dans de nombreux modèles expérimentaux. Cette classe médicamenteuse de la famille des *Sartans* est un traitement déjà largement utilisé et connu dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et de la protéinurie. L'utilisation des Inhibiteurs de l'Enzyme de conversion de l'angiotensine-1 (IEC) a montré des propriétés anti-tumorales identiques, mais finalement peu de travaux l'ont étudié.

L'inhibition de la néoangiogénèse par diminution de la sécrétion de VEGF-A par les cellules tumorales est le principal mécanisme incriminé. In vitro, on constate une diminution de la production de VEGF-A sous l'action des ARA-2 (22, 31, 32). Dans des modèles tumoraux chez la souris, l'utilisation des ARA-2 montre un net ralentissement de la croissance tumorale (33), ainsi que de la progression métastatique dans les cancers digestifs (34). La prolifération cellulaire au sein de nombreuses tumeurs est également inhibée (mélanome, ostéosarcome, sein), via l'activation de la voie Erk1/2 associée à la transactivation de l'EGFR (35-37). Parmi les autres mécanismes anti-tumoraux incriminés, il est décrit une diminution de la lymphoangiogénèse par les ARA-2 (38), une induction de l'apoptose (39) mais aussi une limitation de l'activation de la voie TGF- β dans un modèle murin de cancer du pancréas (40). Enfin, l'utilisation d'ARA-2 comme des IEC semblent inhiber l'inflammation locale (41) et l'invasion tumorale locale (42).

Dans des modèles murins de xénogreffe, l'utilisation d'IEC dans le cancer du poumon potentialisait l'efficacité de la radiothérapie (43). Ces effets bénéfiques ont aussi été constatés en association avec le 5-Fluorouracil (44) ou l'Interféron- β (45)

dans l'hépatocarcinome, ainsi que dans un modèle animal de cancer du pancréas en association avec la gemcitabine (46), potentialisant les effets anti-tumoraux de ces différents traitements cytotoxiques. Finalement, dans un modèle de souris transgéniques, l'utilisation d'IEC permettait à la fois de ralentir la progression, mais aussi de prévenir la survenue d'un cancer du pancréas (47).

Le rôle d'AT2-R dans les mécanismes de tumorigénèse reste actuellement peu explicité. Il semblerait en effet qu'une spécificité d'action soit dépendante du type de cancer, avec un effet soit pro soit anti-oncogène (1). A la différence d'AT1-R, seules quelques tumeurs agressives semblent exprimer AT2-R. Les résultats sont cependant à pondérer par le faible nombre de travaux réalisés sur ce récepteur. L'interaction entre les 2 récepteurs transmembranaires reste d'autre part à définir.

Implication de l'Ang-II dans les cancers urologiques

L'implication du SRA et de l'Ang-II a été étudiée dans de nombreux cancers. Dans le domaine plus spécifique de l'Urologie, plusieurs travaux ont également pu démontrer leur rôle potentiel dans la carcinogénèse. Il est également licite de se demander s'il existe un lien avec les carcinomes à cellules rénales, puisque les reins sont les effecteurs principaux du SRA et sont les organes qui expriment le plus fortement à l'état physiologique les récepteurs à l'Ang-II.

a- Dans le cancer de prostate

Il a été en effet constaté en PCR quantitative une surexpression de l'ARN messager d'AT1-R de patients atteints de cancer de prostate, comparativement au niveau d'expression dans du tissu prostatique non cancéreux. AT1-R transactivait alors le récepteur à l'EGF, conduisant à une activation de la voie Erk (29). Ceci est d'autant plus intéressant que l'amplification de l'EGFR est fréquemment associée à la progression tumorale et que des stratégies thérapeutiques comme l'Herceptine® (trastuzumab) utilisée dans le cancer du sein et ciblant spécifiquement l'EGFR ont été développés (48). D'autres voies moléculaires ont également été explorées, et l'Ang-II était capable d'induire la surexpression de PAX2 impliqué dans la croissance tumorale. L'utilisation alors d'un ARA-2 entraînait un blocage de cette voie (26). Enfin la surexpression d'AT2-R induisait une apoptose via la caspase-3, indépendamment du niveau d'expression de l'Ang-II (49).

Dans un modèle cellulaire de cancer de prostate résistant à la castration, AT1-R se trouvait surexprimé entraînant une surexpression de HIF-1 α et de Ets-1 dans le noyau (50). Le blocage par un ARA-2 *in vivo* engendrait alors une suppression de l'expression du VEGF, du taux de PSA dans le sang ainsi que de la croissance

tumorale chez la souris castrée (51). Dans d'autres travaux utilisant un modèle murin de xénogreffe, l'administration de candesartan entraînait de façon identique un ralentissement de la croissance tumorale ainsi que de l'angiogénèse (29).

Une seule étude clinique prospective pilote non contrôlée a été réalisée chez 23 patients présentant un cancer de prostate résistant à la castration. L'association de candesartan à un blocage androgénique complet permettait une discrète amélioration des symptômes douloureux ainsi qu'une diminution du taux de PSA (52). Face à ces constatations, d'autres études cliniques mériteraient d'être réalisées pour en déterminer l'impact.

b- Dans le cancer de vessie

Peu de travaux portent actuellement sur le lien entre cancers de vessie et SRA. Tous ont été réalisés par la même équipe. L'étude sur un modèle cellulaire de tumeur vésicale humaine traité par candesartan a montré une sous-expression de l'expression du VEGF et de l'Interleukine-8 en IHC, mais sans engendrer de toxicité directe. Cette constatation *in vitro* était confirmée sur un modèle animal, avec un ralentissement de la croissance tumorale et de la densité microvasculaire chez les souris traitées (53). La combinaison d'un ARA-2 à un traitement comme le paclitaxel ou le cis-dichlorodiammineplatine, utilisés communément dans le traitement des cancers de vessie, potentialisait alors les effets du traitement cytotoxique en inhibant l'angiogénèse et en induisant plus d'apoptose (23, 54).

c- Dans le cancer du rein

Jusqu'à présent, de nombreuses voies de signalisation ont pu être explorées dans le cancer du rein, avec pour conséquence le développement de thérapies

ciblées (55). Malgré tout, de nouvelles approches sont envisagées et l'impact d'autres voies moléculaires comme celle du SRA sont étudiées (11).

Dans un modèle de xénogreffe de cancer du rein, on pouvait ainsi observer que la prise d'IEC entraînait une réduction de la taille tumorale (56). De la même façon, la prise d'ARA-2 diminuait le développement et le nombre de métastases pulmonaires, mais réduisait également la concentration de VEGF circulant comme le nombre de néovaisseaux dans les localisations secondaires chez la souris (57). Enfin dans notre modèle animal expérimental de carcinome à cellules claires, la croissance tumorale était ralentie par un traitement associant du sunitinib à un ARA-2, comparativement au sunitinib ou à l'ARA-2 pris de manière isolée. L'association des 2 traitements engendrait plus de nécrose, et une réduction significative de la vascularisation centrale de la tumeur (58).

Chez l'homme, nous avons pu démontrer dans une série rétrospective de 84 patients opérés d'un cancer du rein, un lien entre agressivité tumorale et niveau d'expression d'AT1-R. Son niveau d'expression déterminé par immunohistochimie comme par Western Blot était alors significativement augmentée pour les tumeurs de grade Fuhrman 4. Cette surexpression était corrélée à la survie sans progression des patients (20). Une autre étude a été réalisée chez 127 patients traités par inhibiteurs de tyrosine kinases pour un carcinome rénal à cellules claires métastatique entre 2004 et 2010. Les auteurs ont ainsi comparé 44 patients ayant reçu un IEC ou un ARA-2, avec 83 patients n'ayant reçu aucune de ces 2 classes thérapeutiques. Ceux traités par un bloqueur du SRA présentaient alors une meilleure réponse au traitement anti-angiogénique et avaient une survie sans progression significativement améliorée (10). Dans le cancer du rein, la pertinence de cette association est renforcée par le fait que les ARA-2 sont capables d'inhiber la sécrétion de VEGF, principale cible des inhibiteurs de tyrosines kinases, mais aussi la voie de l'EGF(59).

Conclusion

De nombreuses données expérimentales et cliniques semblent démontrer une implication de la voie rénine-angiotensine dans la carcinogénèse. Un effet anti-tumoral des bloqueurs du SRA semble mis en évidence, surtout s'ils sont utilisés en complément des traitements anti-cancéreux conventionnels. A l'heure actuelle, aucun essai clinique prospectif combinant bloqueurs du SRA aux différentes thérapeutiques anti-tumorales n'a été conduit pour en déterminer l'impact. Cette question mérite cependant d'être posée au vu des nombreuses données publiées jusqu'à présent.

Déclaration de conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Remerciements

Région Bretagne, Université Rennes 1, Fonds de Recherche de l'Association Française d'Urologie pour leur soutien financier.

Bibliographie

1. Dolley-Hitze T, Verhoest G, Jouan F, Le Pogamp P, Arlot-Bonnemains Y, Oger E, et al. Récepteurs de type 1 à l'angiotensine-2 (AT1R) et cancers. *Nephrol Ther.* 2013; 9:85-91.
2. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010;11:627-36.
3. Sipahi I, Chou J, Mishra P, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on cancer risk. *Am J Cardiol.* 2011;108:294-301.
4. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens.* 2011;29:623-35.
5. Meredith PA, McInnes GT. Angiotensin-receptor blockade, cancer, and concerns. *Lancet Oncol.* 2010;11:819.
6. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon PL, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet.* 1998 18;352:179-84.
7. Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Lin SJ, Chen JW, et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2011;107:1028-33.
8. Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, Esser A, Osieka R, Jost E. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1429-35.
9. Chae YK, Valsecchi ME, Kim J, Bianchi AL, Khemasuwan D, Desai A, et al. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest.* 2011;29:585-93.
10. Keizman D, Huang P, Eisenberger MA, Pili R, Kim JJ, Antonarakis ES, et al. Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective examination. *Eur J Cancer.* 2011;47:1955-61.
11. Neuzillet Y, Delbado C. Les voies anti-angiogéniques du futur. *Prog Urol.* 2011;21 Suppl 2:S13-5.
12. Ravaud A. Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale. *Prog Urol.* 2007;17(1 Suppl 1):144-7.
13. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:745-59.
14. Norwood VF, Craig MR, Harris JM, Gomez RA. Differential expression of angiotensin II receptors during early renal morphogenesis. *Am J Physiol.* 1997;272:R662-8.

15. Oro C, Qian H, Thomas WG. Type 1 angiotensin receptor pharmacology: signaling beyond G proteins. *Pharmacol Ther.* 2007;113:210-26.
16. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol.* 2006;20:953-70.
17. Smith NJ, Chan HW, Osborne JE, Thomas WG, Hannan RD. Hijacking epidermal growth factor receptors by angiotensin II: new possibilities for understanding and treating cardiac hypertrophy. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:2695-703.
18. Suzuki K, Han GD, Miyauchi N, Hashimoto T, Nakatsue T, Fujioka Y, et al. Angiotensin II type 1 and type 2 receptors play opposite roles in regulating the barrier function of kidney glomerular capillary wall. *Am J Pathol.* 2007;170:1841-53.
19. Arrieta O, Pineda-Olvera B, Guevara-Salazar P, Hernandez-Pedro N, Morales-Espinosa D, Ceron-Lizarraga TL, et al. Expression of AT1 and AT2 angiotensin receptors in astrocytomas is associated with poor prognosis. *Br J Cancer.* 2008;99:160-6.
20. Dolley-Hitze T, Jouan F, Martin B, Mottier S, Edeline J, Moranne O, et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal clear-cell carcinoma? *Br J Cancer.* 2010;103:1698-705.
21. Rocken C, Rohl FW, Diebler E, Lendeckel U, Pross M, Carl-McGrath S, et al. The angiotensin II/angiotensin II receptor system correlates with nodal spread in intestinal type gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:1206-12.
22. Anandanadesan R, Gong Q, Chipitsyna G, Witkiewicz A, Yeo CJ, Arafat HA. Angiotensin II induces vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells through an angiotensin II type 1 receptor and ERK1/2 signaling. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:57-66.
23. Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, Kosaka T, Horiguchi Y, Murai M. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist on tumor growth and angiogenesis in a xenograft model of human bladder cancer. *Hum Cell.* 2007;20:1-9.
24. Zhao Y, Chen X, Cai L, Yang Y, Sui G, Fu S. Angiotensin II/angiotensin II type I receptor (AT1R) signaling promotes MCF-7 breast cancer cells survival via PI3-kinase/Akt pathway. *J Cell Physiol.* 2010;225:168-73.
25. Kinoshita J, Fushida S, Harada S, Yagi Y, Fujita H, Kinami S, et al. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. *Int J Oncol.* 2009;34:1573-82.
26. Bose SK, Gibson W, Giri S, Nath N, Donald CD. Angiotensin II up-regulates PAX2 oncogene expression and activity in prostate cancer via the angiotensin II type I receptor. *Prostate.* 2009;69:1334-42.
27. Fujiyama S, Matsubara H, Nozawa Y, Maruyama K, Mori Y, Tsutsumi Y, et al. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-

epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation. *Circ Res.* 2001;88:22-9.

28. Greco S, Muscella A, Elia MG, Salvatore P, Storelli C, Mazzotta A, et al. Angiotensin II activates extracellular signal regulated kinases via protein kinase C and epidermal growth factor receptor in breast cancer cells. *J Cell Physiol.* 2003;196:370-7.

29. Uemura H, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Miyoshi Y, Fujinami K, et al. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther.* 2003;2:1139-47.

30. Ohashi H, Takagi H, Oh H, Suzuma K, Suzuma I, Miyamoto N, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt regulates angiotensin II-induced inhibition of apoptosis in microvascular endothelial cells by governing survivin expression and suppression of caspase-3 activity. *Circ Res.* 2004;94:785-93.

31. Herr D, Rodewald M, Fraser HM, Hack G, Konrad R, Kreienberg R, et al. Potential role of Renin-Angiotensin-system for tumor angiogenesis in receptor negative breast cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;109:418-25.

32. Arafat HA, Gong Q, Chipitsyna G, Rizvi A, Saa CT, Yeo CJ. Antihypertensives as novel antineoplastics: angiotensin-I-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2007;204:996-1005.

33. Huang W, Wu YL, Zhong J, Jiang FX, Tian XL, Yu LF. Angiotensin II type 1 receptor antagonist suppress angiogenesis and growth of gastric cancer xenografts. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1206-10.

34. Neo JH, Ager EI, Angus PW, Zhu J, Herath CB, Christophi C. Changes in the renin angiotensin system during the development of colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 2010;10:134.

35. Wasa J, Sugiura H, Kozawa E, Kohyama K, Yamada K, Taguchi O. The tumor suppressive effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist in a murine osteosarcoma model. *Anticancer Res.* 2011;31:123-7.

36. Otake AH, Mattar AL, Freitas HC, Machado CM, Nonogaki S, Fujihara CK, et al. Inhibition of angiotensin II receptor 1 limits tumor-associated angiogenesis and attenuates growth of murine melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66:79-87.

37. Du N, Feng J, Hu LJ, Sun X, Sun HB, Zhao Y, et al. Angiotensin II receptor type 1 blockers suppress the cell proliferation effects of angiotensin II in breast cancer cells by inhibiting AT1R signaling. *Oncol Rep.* 2012;27:1893-903.

38. Wang L, Cai SR, Zhang CH, He YL, Zhan WH, Wu H, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on lymphangiogenesis of gastric cancer in a nude mouse model. *Chin Med J (Engl).* 2008;121:2167-71.

39. Gong Q, Davis M, Chipitsyna G, Yeo CJ, Arafat HA. Blocking angiotensin II Type 1 receptor triggers apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*. 2010;39:581-94.
40. Arnold SA, Rivera LB, Carbon JG, Toombs JE, Chang CL, Bradshaw AD, et al. Losartan slows pancreatic tumor progression and extends survival of SPARC-null mice by abrogating aberrant TGFbeta activation. *PLoS One*. 2012;7:e31384.
41. Chehl N, Gong Q, Chipitsyna G, Aziz T, Yeo CJ, Arafat HA. Angiotensin II regulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in pancreatic cancer cells. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:2189-200.
42. Spychalowicz A, Wilk G, Sliwa T, Ludew D, Guzik TJ. Novel therapeutic approaches in limiting oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:2456-66.
43. Kohl RR, Kolozsvary A, Brown SL, Zhu G, Kim JH. Differential radiation effect in tumor and normal tissue after treatment with ramipril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Radiat Res*. 2007;168:440-5.
44. Yanase K, Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Kitade M, Kaji K, et al. Synergistic inhibition of hepatocellular carcinoma growth and hepatocarcinogenesis by combination of 5-fluorouracil and angiotensin-converting enzyme inhibitor via anti-angiogenic activities. *Oncol Rep*. 2007;17:441-6.
45. Noguchi R, Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, et al. Combination of interferon-beta and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates murine hepatocellular carcinoma development and angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2003;9:6038-45.
46. Noguchi R, Yoshiji H, Ikenaka Y, Namisaki T, Kitade M, Kaji K, et al. Synergistic inhibitory effect of gemcitabine and angiotensin type-1 receptor blocker, losartan, on murine pancreatic tumor growth via anti-angiogenic activities. *Oncol Rep*. 2009;22:355-60.
47. Fendrich V, Chen NM, Neef M, Waldmann J, Buchholz M, Feldmann G, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor enalapril and aspirin delay progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and cancer formation in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Gut*. 2010;59:630-7.
48. Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:293-9.
49. Li H, Qi Y, Li C, Braseth LN, Gao Y, Shabashvili AE, et al. Angiotensin type 2 receptor-mediated apoptosis of human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2009;8:3255-65.
50. Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, et al. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate*. 2010;70:162-9.

51. Kosaka T, Miyajima A, Takayama E, Kikuchi E, Nakashima J, Ohigashi T, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate*. 2007;67:41-9.
52. Uemura H, Hasumi H, Kawahara T, Sugiura S, Miyoshi Y, Nakaigawa N, et al. Pilot study of angiotensin II receptor blocker in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2005;10:405-10.
53. Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, Horiguchi Y, Murai M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan as an angiogenic inhibitor in a xenograft model of bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2888-93.
54. Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, Kosaka T, Horiguchi Y, Murai M, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist enhances cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity in mouse xenograft model of bladder cancer. *Urology*. 2009;73:655-60.
55. Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Patard JJ. Voies moléculaires de l'angiogenèse tumorale et nouvelles approches thérapeutiques ciblées dans le cancer du rein. *Prog Urol*. 2005;15:1021-9.
56. Hii SI, Nicol DL, Gotley DC, Thompson LC, Green MK, Jonsson JR. Captopril inhibits tumour growth in a xenograft model of human renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 1998;77:880-3.
57. Miyajima A, Kosaka T, Asano T, Seta K, Kawai T, Hayakawa M. Angiotensin II type I antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2002;62:4176-9.
58. Verhoest G, Dolley-Hitze T, Jouan F, Bensalah K, Belaud-Rotureau MA, Rioux-Leclercq N et al. Efficacité des antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II en association aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans un modèle murin de xénogreffe de carcinome rénal à cellules claires. *Prog Urol*. 2011; 21:732-4.
59. Becker BN, Kondo S, Chen JK, Harris RC. Tyrosine kinase inhibition affects type 1 angiotensin II receptor internalization. *J Recept Signal Transduct Res*. 1999;19:975-93.